

# Jenerik Dorzolamid/Timolol Fiks Kombinasyonu Orijinal Dorzolamid/Timolol Fiks Kombinasyonu Kadar Etkili Mi?

## Is Generic Dorzolamide/Timolol Fixed Combination As Effective As Original Dorzolamide/Timolol Fixed Combination?

Almila SARIGÜL SEZENÖZ<sup>1</sup>, Sirel GÜR GÜNGÖR<sup>2</sup>, Ahmet AKMAN<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Oftalmolojide yaygın kullanılan bir jenerik ilacın etkinlik ve güvenilirlik açısından orijinal ilaç ile karşılaştırılması ve jenerik ilacın etkili olup olmadığının saptanması.

**Gereç ve Yöntemler:** Nisan 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvurarak yeni tanı almış, tedavisine orijinal preparat Cosopt (*Merck Sharp & Dohme İlaçları Ltd.Şti.(MSD), İtalya*) ve jenerik preparat Oftomix (*Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye*) başlanmış açık açılı glokom hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastalar kullandıkları ilaca göre Grup A (Cosopt) ve B (Oftomix) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların ilaç başlanmadan önce ve dördüncü haftadaki muayeneleri retrospektif olarak incelendi. Kayıtlar ayrıca hastalar tarafından bildirilen yan etkiler açısından tarandı.

**Bulgular:** Çalışmaya demografik açıdan benzer özellikler taşıyan 14 hastanın 25 gözü dahil edildi. İki grup arası karşılaştırmada tedavi öncesi ve sonrası göz içi basıncı (GİB) değerleri ile tedavi sonrası GİB düşüş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi (sırasıyla p=0.226, p=0.688, p=0.226). Grup A'daki hastaların %33'ünde, Grup B'deki hastaların ise %50'sinde gözlerde yanma şeklinde yan etki izlendi. Bunun dışında hastalarda lokal veya sistemik yan etki izlenmedi. İki grup arasında yan etki sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi (p=0.75).

**Sonuç:** Çalışmamızda jenerik ilaç Oftomix'in referans orijinal ilaç Cosopt ile kısa dönemdeki etkinlik ve güvenlilik sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır. Uzun dönem takibi gerekmele birlikte Oftomix, dorzolamid/ timolol fiks kombinasyon tedavisi uygun görülen hastalarda güvenle kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Glukom, jenerik ilaç, orijinal ilaç.

### ABSTRACT

**Purpose:** To compare the efficacy and safety of a commonly used generic drug in ophthalmology with the original drug and to determine if the generic drug is effective.

**Material and methods:** Patients, newly diagnosed with open angle glaucoma and started Cosopt or Oftomix treatment between April 2016 and April 2017 in our clinic were enrolled in the study and were divided into two groups as Group A (Cosopt) and B (Oftomix) with respect to the drug they were given. Patients' medical records before treatment and at fourth week of treatment were retrospectively evaluated. The records were also investigated for the side effects reported by the patients.

**Results:** Twenty-five eyes of 14 patients with similar demographical characteristics were enrolled. No statistically significant differences were observed between the two groups with respect to intraocular pressure (IOP) values before and after treatment, the total decrease in IOP after treatment (p=0.226, p=0.688, p=0.226). In 33% of patients in Group A and in 50% of patients in Group B stinging of the eye was observed as a side effect. Other than that no local or systemic side effects were observed. With respect to those, there was no statistically significant difference between the groups (p=0.75).

**Conclusion:** The short term results for efficacy and safety of reference original drug Cosopt and its generic drug Oftomix were found to be similar. Although long term follow up is needed Oftomix can be safely used in patients for whom dorzolamide / timolol fixed combination therapy is suitable.

**Key Words:** Glaucoma, generic drug, original drug.

1- Uz. Dr., Çankırı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Çankırı, Türkiye  
2- Yrd. Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
3- Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

**Geliş Tarihi - Received:** 07.12.2017

**Kabul Tarihi - Accepted:** 15.02.2017

*Glo-Kat 2018; 13: 61-64*

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:**

Almila SARIGÜL SEZENÖZ  
Çankırı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Çankırı, Türkiye

**Phone:** +90 536 686 9763

**E-mail:** almilasarigul@gmail.com

## GİRİŞ

Araştırma ve klinik çalışmalar sonucu belirli bir hastalık üzerinde olumlu etki gösterdiği kanıtlanan, temeli patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan ilaçlara orijinal (referans) ilaç adı verilmektedir.<sup>1</sup> Orijinal ilaçlar yasalar ile patent ve veri imtiyazı adı altında belli bir süre korunmakta, bu süre içinde başka ilaç şirketlerinin bu ilacın eşdeğerini üretmesine izin verilmemektedir. Bu süre dolduktan sonra ilacın buluşunu gerçekleştiren firmadan izinsiz üretilip atışa sunulabilen, orijinal ilaçla aynı etken maddeyi aynı oranda içeren, aynı formülasyon ve farmasötik şekilde olan ve referans ilaçla aynı biyoeşdeğerliliğe sahip ilaçlara jenerik (eşdeğer) ilaç adı verilmektedir.<sup>1,2</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde bir ilaç için patent koruma süresi 20 yıldır, veri imtiyazı süresi ise yasalara göre değişkenlik göstermektedir; bu süre dolduktan sonra ise ülkelerin ekonomik ve sağlık durumlarına göre jenerik ilaçlar piyasaya sürülebilmektedir.<sup>3</sup> Orijinal ilaçların etkinlik ve güvenliliğinin kanıtlanması için laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulurken jenerik ilaçların yalnızca biyoeşdeğerliliğinin gösterilmesi yeterlidir bu sebeple jenerik ilaçlar çok daha ekonomik olmaktadır.<sup>4</sup> Sistemik ilaçlar açısından biyoeşdeğerlilik, jenerik ilacın verildiği 6-12 hastadaki kan seviyelerinin ölçü ile kanıtlanmaktadır.

Oftalmolojide kullanılan jenerik topikal ilaçlar için sistemik ilaçlardan farklı olarak ABD de FDA, ülkemizde sağlık bakanlığı onayı için, göz içi ilaç seviyesi mümkün olmadığından, biyoeşdeğerlilik ve farmakokinetik değerlendirmeler, terapötik etkinliğin ve güvenilirliğin aynı olduğunu gösteren çalışmalar gerekmemekte, biyoeşdeğerlilik için yalnızca orijinal ilaçla içeriğin aynı olduğunun gösterilmesi yeterli görülmektedir.<sup>4</sup> Buna karşın topikal ilaçların etkinliğini etkileyen, içerikten bağımsız ilaç şişesinin materyali, şekli, damla boyutu gibi birçok faktör vardır.<sup>5</sup> Literatürde gittikçe kullanımı yaygınlaşan jenerik ilaçların, orijinal ilaçla biyoeşdeğerliliği olduğu bildirilmesine karşın klinik kullanımda etki ve yan etkilerinin farklılık gösterebildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>6</sup> Bu sebeple oftalmoloji alanında jenerik ilaçlar kullanılırken etkinlik ve güvenliliğin takibi için klinisyene büyük rol düşmektedir.<sup>5</sup>

Glokom dünya genelinde körlük ve geri dönüşümsüz görme azalmasının en sık nedenlerinden biridir.<sup>7</sup> Yüksek göz içi basıncı (GİB) glokom gelişimi ve ilerlemesinde temel risk faktörüdür ve GİB'in düşürülmesi glokom hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır.<sup>8</sup>

Dorzolamid/timolol kombinasyonunun primer açık açılı ve normotansif glokom hastalarında GİB'ni etkili bir şekilde düşürücü etkisi kanıtlanmıştır.<sup>9-11</sup> Bu etken maddeye sahip kombinasyonlardan ithal edilen orijinal ilaç Cosopt (*Merck Sharp & Dohme İlaçları Ltd.Şti.(MSD), İtalya*) ve ülkemizde üretilen eşdeğer ilacı Oftomix (*Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye*) piyasada yaygın olarak kullanılmaktadır;

ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde bu iki ilacı karşılaştırılan bir çalışma yoktur. Bizim bu çalışmada amacımız bu iki ilacın etkinliğini ve yan etki profilini karşılaştırarak jenerik ilacın etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız yerel etik kurul onayı ile retrospektif, tek merkezli olarak yapıldı.

Nisan 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında açık açılı glokom tanısıyla kliniğimize başvuran ve tedavilerine dorzolamid/timolol fiks kombinasyonu ile başlanmasına karar verilen, 18 yaş ve üzeri hastaların sonuçları çalışmaya dahil edildi. Son 6 ay içinde lazer tedavisi ve oküler cerrahi geçirmiş hastalar, daha önce glokom cerrahisi geçirmiş hastalar, oküler travma öyküsü mevcut hastalar, aplanasyon tonometrisi uygulanamamış olan hastalar, eşlik eden oküler yüzey hastalığı mevcut hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kullandıkları ilaca göre iki gruba ayrıldı. Günde iki defa 12 saat arayla olmak üzere sabah-akşam Cosopt damla kullanan hastalar Grup A, günde iki defa 12 saat arayla olmak üzere sabah-akşam Oftomix damla kullanan hastalar ise Grup B olarak ayrıldı. Tüm hastaların ilaç başlanmadan önce ve dördüncü haftadaki muayeneleri değerlendirildi. Hastaların sabah 08:00-10:00 saatleri arasında ve akşam 15:00-17:00 saatleri arasında yapılan ölçümlerinin ortalamaları dikkate alındı. Ayrıca hasta dosyaları bildirilen yan etkiler açısından incelendi. İstatistiksel analizler SPSS Statistics 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Grup A ve B'deki hastaların GİB değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, gruplar içi tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, yan etki karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 14 hastanın 25 gözü dahil edildi. Tüm hastaların tanısı primer açık açılı glokomdu. Grup A'daki 12 göze Cosopt, Grup B'deki 13 göze Oftomix damla tedavisi uygulanmaktaydı. Kadın/erkek oranı Grup A'da 5/2, Grup B'de 4/3 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.51$ ). Hastaların ortalama yaşları Grup A'da  $65.2 \pm 7.8$  yıl, Grup B'de ise  $67.3 \pm 6.5$  yıl idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.38$ ).

Orijinal ilaç Cosopt ve jenerik ilacı Oftomix damlalarının prospektüsünde bildirilen etken ve yardımcı madde içerikleri benzerdi (Tablo 1).

Her iki gruptaki GİB değişimleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri ve değişim düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Cosopt ve Oftomix ilaçlarının içeriğindeki etken ve yardımcı maddeler

| Kimyasal içerik                 | Cosopt | Oftomix |
|---------------------------------|--------|---------|
| 22.26 mg dorzolamid hidroklorür | +      | +       |
| 6.83 mg timolol maleat          | +      | +       |
| Mannitol                        | +      | +       |
| Hidroksietil selüloz            | +      | +       |
| Sodyum sitrat                   | +      | -       |
| Sodyum sitrat dihidrat          | -      | +       |
| Sodyum hidroksit                | +      | +       |
| Benzalkonyum klorür             | +      | +       |
| Enjeksiyonluk su                | +      | +       |

**Tablo 2.** Cosopt ve Oftomix kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri ile toplam GİB düşüşü değerleri izlenmektedir

|                           | Cosopt (ortalama) | Oftomix (ortalama) | Cosopt (ortanca) | Oftomix (ortanca) | P     |
|---------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------|
| Tedavi Öncesi GİB (mmHg)  | 24.91±1.24        | 26.02±1.91         | 24.5             | 26.00             | 0.226 |
| Tedavi Sonrası GİB (mmHg) | 18.00±1.27        | 17.92±2.46         | 17               | 18                | 0.688 |
| GİB Düşüşü (mmHg)         | 6.97±1.24         | 8.08±2.59          | 7.5              | 8                 | 0.226 |

Kliniğimizde yeni glokom ilacı başlanan tüm hastalarda yan etkiler sorgulanmakta ve kayıtları tutulmaktadır. Çalışmamızda yan etki profili değerlendirilirken bu kayıtlar kullanılmıştır. Yan etkiler değerlendirilirken gözlerde kızarıklık, ağızda acı tat, gözlerde yanma, yabancı cisim hissi, kaşıntı, kuruluk, sulanma, bulanık görme, baş ağrısı, bulantı/kusma, nefes darlığı şikayetlerinin varlığı dikkate alındı. Grup A'daki hastaların %33'ünde, Grup B'deki hastaların ise %50'sinde gözlerde damla damlatıldığında kısa süre oluşan, yanma şeklinde yan etki izlendi. Bunun dışında hastalarda lokal veya sistemik yan etki izlenmedi. İki grup arasında yan etki sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi (p=0.75).

## TARTIŞMA

Nonselektif bir beta bloker olan timolol ve karbonik anhidraz inhibitörü olan dorzolamid etken maddelerinin her birinin GİB'nı başarılı bir şekilde düşürdüğü bilinmektedir. Timolol ve dorzolamid bir arada kullanıldığında aditif etki ortaya çıkmaktadır ve bu sebeple dorzolamid/timolol fiks kombinasyonu sıklıkla açık açılı glokom tedavisinde tercih edilmektedir.<sup>12</sup> Açık açılı glokom tedavisinde dorzolamid / timolol fiks kombinasyonu tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu daha önce literatürde belirtilmiştir.<sup>13,14</sup>

Monoterapiyle kontrol altına alınamayan açık açılı glokom hastalarında dorzolamid/timolol fiks kombinasyonu tedavisi sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sebeple referans ilacın eş-

değeri jenerik ilaçların sayısı ve kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu sebeple jenerik ilaçların referans ilaç kadar etkili ve güvenli olup olmadıkları gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Literatürde kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan farklı ilaç gruplarındaki jenerik ve referans ilaçları karşılaştıran çalışmalarda, jenerik ilaçlar ve referans ilaçlar arasında etki ve yan etki açısından farklılıklar olabildiği belirtilmektedir. Örneğin, Golan ve ark.'nın antiglokomatöz latanoprost etken maddeli iki ilaç ile yaptıkları çalışmada referans ilacın etkinliğinin daha yüksek, yan etki oranının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Narayanaswamy ve ark.'nın çalışmasında da yine latanoprost etken maddeli referans ilacın açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında GİB düşürücü etkisinin jenerik ilaca göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.<sup>16</sup> Ancak literatürde referans ve jenerik ilaçların etki ve yan etki profili açısından benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kim ve arkadaşları bizim çalışmamızdakine benzer şekilde dorzolamid/timolol etken maddeli referans ilaç ile farklı bir jenerik ilacı olan Batidor'u (*Bausch & Lomb, Inc.*) karşılaştırmış ve iki ilacın arasında hem etki hem yan etki bakımından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir.<sup>17</sup>

Bu çalışmamızda amacımız ülkemizde yaygın olarak kullanılmakta olan referans dorzolamid/timolol fiks kombinasyonu Cosopt ile eşdeğeri Oftomix damlaların, açık açılı glokom hastalarının tedavisinde kısa dönemdeki (dört hafta) etki ve güvenilirliklerini karşılaştırmaktı. Bildiğimiz kada-

riyla çalışmamız bu iki ilaç arasında karşılaştırma yapan ilk çalışmadır.

Çalışmamız sonucunda her iki ilacın dördüncü haftada GİB'ni tedavi öncesi döneme göre etkin bir şekilde düşürdüğü izlenmiştir. İki ilaç dördüncü haftada bakılan GİB düşürücü etki bakımından benzerdir. Dolayısıyla kısa dönemde jenerik ilacın etkinliği bakımından, referans ilacın etkinliğinden farklılık göstermediğini belirtebiliriz.

Çalışmamızda referans ve jenerik ilaçların hastalar tarafından bildirilmiş yan etkileri de değerlendirilmiştir. Buna göre, en sık bildirilen yan etkiler dorzolamid/timolol kombinasyonunun bilinen yan etkisi olan gözlerde batma olarak saptanmıştır. İki ilacı kullanan hastalar arasında yan etki bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0.75$ ). Dolayısıyla Cosopt ve Oftomix ilaçlarının güvenlilik ve yan etki bakımından benzer özellik taşıdığını belirtebiliriz.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle hasta sayımız analizler için yeterli olmakla birlikte göreceli olarak azdı. Bu sebeple daha büyük hasta grupları ile çalışmanın tekrarlanarak sonuçların karşılaştırılması uygun olacaktır. Bir diğer zayıf nokta ise hastaların uzun dönem takip sonuçlarının bulunmamasıdır. Jenerik ilacın uzun dönem etkinlik ve güvenliliğinin uzun dönem takipleri içeren çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Jenerik ilaçların piyasaya sürülmesinde orijinal ilaçlar için yapılan araştırmaların tekrarlanması gerekliliği olmadığından bu ilaçların fiyatları daha düşüktür ve böylelikle sağlık bütçesinde önemli oranda tasarruf sağlar, ilaca erişimi kolaylaştırır ve tedaviyi yaygınlaştırır.<sup>18</sup> Bu sebeple jenerik ilaç kullanımı ülke ekonomisi ve toplum sağlığı açısından büyük önemlidir. Çalışmamız, ülkemizde üretilen diğer jenerik göz damalarına olan güven açısından da önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda jenerik ilaç olarak ülkemizde milli kaynaklarla üretilen Oftomix damlanın, ithal edilmekte olan referans ilaç Cosopt ile kısa dönemdeki etkinlik ve güvenlilik sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır. Uzun dönem takibi gerekmele birlikte, Oftomix dorzolamid/timolol fiks kombinasyonu tedavisinin uygun görüldüğü hastalarda güvenli kullanılabilir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Orijinal İlaç Nedir?. (cited 2017 August 23). Available from: URL: <https://www.aifd.org.tr/yenilikcilik/orijinal-ilac-nedir/>.
2. Motola D, De Ponti F. Generic versus brand-name medicinal products: are they really interchangeable?. *Dig Liver Dis* 2006; 38:560–2.
3. Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity. (cited 2017 August 23). Available from: URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079031.htm>.
4. Aref AA. Generic drugs for the treatment of ocular conditions: changing the treatment landscape. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 551–3.
5. Kahook MY. Branded vs. Generic: Proceed With Caution. *Review of Ophthalmology* (serial online) 2014 April (cited 2017 August 23). Available from: URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/branded-vs-generic-proceed-with-caution>.
6. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25:2875–90.
7. Coleman AL. Glaucoma. *Lancet*. 1999; 354:1803–10.
8. Sit AJ. Intraocular pressure variations: causes and clinical significance. *Can J Ophthalmol* 2014; 49: 484–8.
9. Crichton AC, Harasymowycz P, Hutnik CM et al. Effectiveness of dorzolamide-timolol (COSOPT) in patients who were treatment naive for open-angle glaucoma or ocular hypertension: the COSOPT first-line study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26:503–11.
10. Parmaksiz S, Yuksel N, Karabas VL et al. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16:73–80.
11. Kim TW, Kim M, Lee EJ et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2014; 23:329–32.
12. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging* 2000; 17:477–96.
13. Konstas AG, Quaranta L, Yan DB et al. Twenty-four hour efficacy with the dorzolamide/timolol-fixed combination compared with the brimonidine/timolol-fixed combination in primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2012; 26:80–7.
14. Sezgin Akçay Bİ, Güney E, Bozkurt KT et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29:882–6.
15. Golan S, Rosenfeld E, Shemesh G et al. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: Are they really the same?. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42:220–4.
16. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:127–31.
17. Kim YI, Kim JH, Lee TY et al. Efficacy and Safety of Glaucoma Patients' Switch from a 2% Dorzolamide/0.5% Timolol Fixed-Combination Brand-Name Drug to Its Generic Counterpart. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31:335–9.
18. Süzer Ö. Biyoşekerlik ve Jenerik İlaçlar. (cited 2017 August 23). Available from: URL: [www.onersuzer.net/eski/pdf/biyoşekerlik\\_seminer.pdf](http://www.onersuzer.net/eski/pdf/biyoşekerlik_seminer.pdf).